

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-046027

(43)Date of publication of application : 17.03.1983

(51)Int.Cl.

A61K 49/02

(21)Application number : 56-145040

(71)Applicant : NIPPON MEJIFUJITSUKUSU KK

(22)Date of filing : 14.09.1981

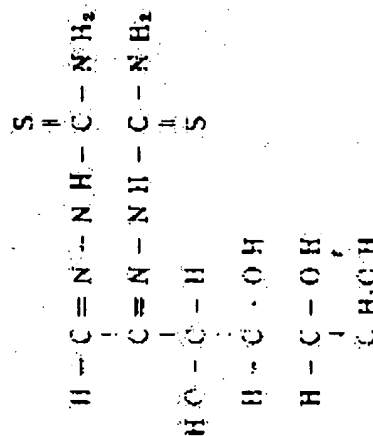
(72)Inventor : YOKOYAMA AKIRA
TANAKA HISASHI
YAMADA AKIRA
ARANO YASUSHI

(54) RADIOACTIVE DIAGNOSTIC AGENT FOR NUCLEAR MEDICINE

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled diagnostic agent labelled with a radioactive metal that is prepared by bringing a composition containing glucosone-bis (thiosemicarbazone) into contact with a solution containing a radioactive metal ion, thus being suitable for the use of nuclear medicine such as brain drawing and function test.

CONSTITUTION: Glucosone-bis(thiosemicarbazone) of the formula is combined with a water-soluble reducing agent such as a stannous salt in the form that the agent is adsorbed to an ion-exchange resin or is combined with an appropriate solvent in the absence of a reducing agent. The resultant composition is brought into contact with a solution containing a radioactive metal ion to give the objective diagnostic agent labelled with a radioactive metal. The compound of the formula oxidizes α -D-glucose that can pass through brain blood cell barriers with cupric acetate to introduce a carbonyl group in the C-2 position and forms a thiosemicarbazide with the resultant carbonyl group, which can form a stable chelate compound with a variety of radioactive metal ions.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—46027

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 49/02

識別記号

庁内整理番号
7057—4C

⑭ 公開 昭和58年(1983)3月17日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 核医学用放射性診断剤

⑯ 特 願 昭56—145040

⑰ 出 願 昭56(1981)9月14日

⑱ 発 明 者 横山陽
大津市錦織2丁目1番33号

⑲ 発 明 者 田中久
芦屋市大原町18番地17号

⑳ 発 明 者 山田晃

京都市左京区吉田中安達町25番
地(松井芳枝方)

㉑ 発 明 者 荒野泰

京都市左京区田中飛鳥井町66番
地2号

㉒ 出 願 人 日本メジフィジックス株式会社
宝塚市高司4丁目2番1号

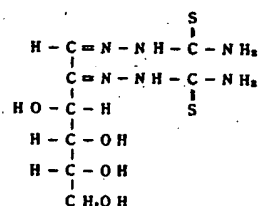
明 細 書

1. 発明の名称

核医学用放射性診断剤

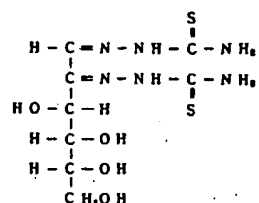
2. 特許請求の範囲

(i) 化学式



で表わされるグルコソニービス(チオセミカルバゾン)を含むことを特徴とする放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物。

(2) 化学式



で表わされるグルコソニービス(チオセミカルバゾン)を含むことを特徴とする放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物を、放射性金属イオンを含有する溶液と接触させることからなる放射性金属標識つき放射性診断剤。

(3) 放射性金属イオンを低原子価状態に還元するに十分な量の水溶性還元剤を、更に加えることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の組成物。

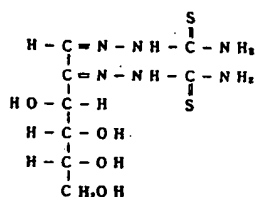
(4) 特許請求の範囲第3項記載の組成物を放射性金属イオンを含有する溶液と接触させることからなる放射性金属標識つき放射性診断剤。

(5) 水溶性還元剤が第一スズ塩である特許請求の範囲第3項および第4項記載の放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物、または放射性金属標識つき放射性診断剤。

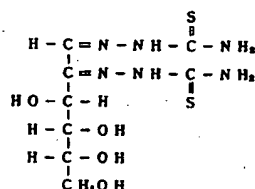
(6) 水溶性還元剤をイオン交換樹脂に吸着させた形で加えることを特徴とする特許請求の範囲第3項および第4項記載の放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物、または放射性金属標識つき放射性診断剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は脳の描出、機能検査などを主目的とした核医学用途に有用な、新しい放射性金属標識つき放射性診断剤に関するものである。すなわち本発明は化学式



で表わされるグルコソニービス(チオセミカルバゾン)を含むことを特徴とする放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物に関するものであり、また他の点からは化学式



ある。これらの化合物はいずれも脳血管障壁を通過して脳内に集積する性質を有し、脳の描出および機能検査を目的とした核医学的用途に有用であるとの評価を受けている。しかしながら、前者を標識している放射性同位元素、フッ素-18は核的性質の面で難点と制約を有する。すなわち、フッ素-18はポジトロン放出核種であり、この核種を用いた放射性医薬品製剤では、ポジトロンカメラなど特殊な撮像装置を必要とし現在核医学界に広く普及し汎用されている通常のシンチレーションカメラによる撮像診断はできない欠点を有する。また他の点からは、核種フッ素-18の半減期は、1.8時間と短く、製薬工場において製造され、品質検査の上、使用場所である医療施設に輸送供給する上で非常に大きい時間的制約をまねがれ得ない欠点を有する。結論すれば、 ^{18}F -標識デオキシグルコースは薬理学的には有用であると言いが得るが放出する放射線の種類と半減期の面で実用的有用性に欠けていると言わざるを得ない。

一方 ^{123}I -標識アンフェタミン誘導体において

で表わされるグルコソニービス(チオセミカルバゾン)を含むことを特徴とする放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物を、放射性金属イオンを含有する溶液と接触させることからなる放射性金属標識つき放射性診断剤に関するものである。

脳の描出および機能検査を目的とした核医学的用途に有用な放射性診断剤の備えるべき薬理学的性質として、まず第一に挙げられるのは脳血管障壁(Blood/Brain Barrier)を通過して脳部に到達する性質である。更に脳内にできるだけ急速にかつ高濃度に蓄積され、一定期間(核医学的検査に必要とする時間)その場所にとどまる性質が要求される。このような性質を備えた放射性診断剤を求めて、研究開発が精力的に続けられて来たが、これまで提示された研究成果で実用性の面から注目されるのは ^{18}F -標識デオキシグルコース(B. M. Gallagher 他、Journal of Nuclear Medicine、19巻1154頁1978年)および ^{123}I -標識アンフェタミン誘導体(日本特開昭55-73640)のみで

は次のような短所があり、核医学診断目的に最適であるとは言いがたい。(1)現在、核医学的診断に用いられるシンチレーションカメラで最も頻度高く使用されている低エネルギーガンマ線用コリメーターでは十分に鮮明な映像を得ることができない。(2)標識に用いられるヨウ素-123はラジオアイソトープとして高価であり、脳の描出または機能の診断の目的を十分に果たすような放射線量を含む製剤を投与するとき、そのコストは非常に高くなり経済的に不利である。上記のような観点から、核医学的診断目的により適した物理的特性を有し、経済的にも有利であるような各種の放射性金属で標識した脳の診断に有用な放射性医薬品を得ようとする試みが続行されているが、未だその成功例を見ない。

本発明者らは、グルコース誘導体が脳血管障壁を通過する性質を有する点と、ジチオセミカルバゾン化合物が、各種放射性金属イオンと安定なキレート化合物を形成する能力を有する点に着目し、この二つの性質をあわせ持つ化合物の開発を目指

して実験検討を加えた結果、脳等の核医学診断目的に非常に優れた性質を有する放射性診断剤を発見するに至った。

すなわち α -D-グルコースを酢酸第二銅で酸化して、C-2位にカルボニル基を導入し、これにチオセミカルバジドを反応させて得られるC-1位、およびC-2位にチオセミカルバゾン基を含むグルコソソ-ビス(チオセミカルバゾン)を水溶性還元剤と共に、またはその非存在下に、適当な溶媒と混合することにより、脳等の核医学診断に適した放射性診断剤の製造に有用な組成物を製造し得ることを見出した。更に上記の組成物を、放射性金属イオンを含有する溶液と接触させるという極めて簡便な方法により脳等の核医学的診断に適した放射性金属標識つき放射性診断剤を製造し得ることを見出した。

該組成物において、その組成中に水溶性還元剤を含まないものは、その組成物を放射性金属イオンを含有する溶液と接触させて放射性診断剤を得るに際して、系内に導入される放射性金属イオン

の原子価状態がキレート化合物生成上還元操作を特に要しないような場合に有用である。例えば、核医学診断において汎用されるガリウム-67、インジウム-111のような放射性金属で標識する場合に有用である。

また該組成物がその組成の中に水溶性還元剤を含むものは、放射性金属イオンがそのままの原子価状態では該組成物中のグルコソソ-ビス(チオセミカルバゾン)と充分に安定な結合を形成しないような場合に有用である。例えば、核医学診断において汎用される過テクネチウム酸塩の形で市販されているテクネチウム-99mでは、そのままの原子価状態では安定なキレート化合物を与えないので、過テクネチウム酸塩を強固なキレート化合物の形成に有利な低原子価状態に還元するために、水溶性還元剤をあらかじめ該組成物中に含有させておけば、前述と同様に簡便な方法により放射性金属標識つき放射性診断剤を製造し得る。該組成物中への水溶性還元剤の添加の形態は、還元能を持つ水溶性化合物をそのまま該組成物に加

える通常の方法に加えて、還元能を有する金属イオンを陽イオン交換樹脂に吸着させた形で該組成物に加える方法も採り得る。また、放射性診断剤を製造するに際しては、水溶性還元剤をあらかじめ含有させた組成物を放射性金属イオンを含む溶液と接触させる方法の他、水溶性還元剤を含まない組成物に放射性金属イオンを含む溶液を加えたのち、水溶性還元剤を陽イオン交換樹脂に吸着させた形で、または陽イオン交換樹脂に吸着させずに加えてもよい。ここで言う水溶性還元剤としては薬剤学上容認されるものが使用されるが、好ましくは第一スズ塩が挙げられる。本発明の実施において有用な第一スズ塩は、二価のスズが形成する塩であって、具体的には例えば、塩素イオン、フッ素イオンなどのハロゲン陰イオン、硫酸イオン、硝酸イオンなどの複素無機酸残基イオン、酢酸イオン、クエン酸イオンなどの有機酸残基イオンと形成する塩を言う。

本発明による該組成物は、そのまま溶液の形で放射性金属による標識化に供してもよく、また、

凍結乾燥法または低温減圧蒸発法などの方法により溶媒を除去した乾燥品の形にした後、放射性金属による標識化に供してもよい。

製造にあたって、例えば、pHを調製するための酸、塩基または適当な緩衝液の添加、アスコルビン酸の如き酸化防止作用を有する化合物の安定化剤としての添加、また塩化ナトリウムの如き等張化剤、ベンジルアルコールのような保存剤を添加することは該組成物の目的とする用途をなんら妨げるものではない。

次に放射性金属標識つき放射性診断剤についてであるが、該組成物と接触させる放射性金属イオンを含む水溶液へのpHを調製するための酸、塩基または適当な緩衝液の添加、放射性金属イオンの原子価状態を調製するための還元剤、又は酸化剤の添加、および安定化剤、等張化剤、保存剤の添加は、本放射性金属標識つき放射性診断剤の目的とする用途をなんら妨げるものではない。

接触させる放射性金属の放射能は任意であるが、目的とする核医学診断を実施するに際して、充分

な情報が得られるような放射能であり、かつ被検者の放射線被曝を可能な限り低くするような放射能の範囲であることが望ましいのはいうまでもない。

以上、本発明放射性診断剤を専ら脳の描出、機能検査に適用する場合について説明したが、これは該診断剤の長所がそのような適用において最も好適に発揮されるからであり、他の臓器たとえば心筋、腎臓、肝臓、脾臓および腫瘍等の描出、機能検査にも同様に適用することが出来、このような場合も当然に本発明の技術的範囲に包含される。

以下に実施例をあげながら、本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1 グルコソンの製造

α -D-グルコース 4.5g を 10ml の水に加え、加熱し、完全に溶解する。別に、酢酸第二銅 20g を 250 ml のメタノールに溶解し、上記グルコース溶液に加える。その後、1 時間、湯浴上で加熱し反応させる。反応終了後、混合液を冷却し、生成した酸化第一銅を濾過し、取り除く。濾液に約 1 分

間硫化水素ガスを通じ、未反応の酢酸第二銅を硫化銅として沈澱させ分別する。ついで、濾液に少量の活性炭を加えて脱色したのち減圧下で濃縮し、シロップ状のグルコソンを得た。

実施例 2 グルコソン-ビス(チオセミカルバゾン)の製造

実施例 1 で得たグルコソンを 0.1N 酢酸 6 ml に溶解する(A 液)。別にチオセミカルバジド 4.5g を 50ml の水に加え、100℃ に加熱して完全に溶解する(B 液)。B 液を A 液に滴下し、約 1 時間還流した後、水で冷却する。生成する結晶を濾別し、水より再結晶して目的とするグルコソン-ビス(チオセミカルバゾン) 5 g を得た。

m. p. 225℃ (分解)

元素分析値 $C_8H_{10}O_6N_2S_2$

元素分析	理論値	C: 29.62	H: 4.97
		O: 19.73	N: 25.91
		S: 19.77	
実測値		C=29.57	H= 4.88
		O=19.46	N=26.14
		S=19.70	

実施例 3 「放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物」の製造(1)

実施例 2 で得られたグルコソン-ビス(チオセミカルバゾン)を 0.1 モル濃度の酢酸緩衝液(pH 5.0)に溶解し、 10^{-4} モル濃度の溶液を調製した。この溶液を除菌フィルターを通して、アンプル中に充填し、保存剤としてベンジルアルコールを 0.9% 濃度になるように加え、アンプル上部の空気をちっ素ガスで置換したのち熔封した。

実施例 4 「放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物」の製造(2)

実施例 2 で得られたグルコソン-ビス(チオセミカルバゾン)を溶存酸素を除去した 0.1 モル濃度の酢酸緩衝液(pH 5.0)に溶解し、 10^{-4} モル濃度の溶液を調製した。この溶液 10ml に、別途酸素し断的に調製した塩化第一スズ溶液($4\mu\text{g/ml}$) 10 ml を加え、よく混合したのち除菌フィルターを通してアンプル中に充填し、保存剤としてベンジルアルコールを 0.9% 濃度になるように加え、アンプル

上部の空気をちっ素ガスで置換したのち熔封した。

実施例 5 「放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物」の製造 (3)

実施例 2 で得られたグルコソン-ビス(チオセミカルバゾン)を溶存酸素を除去した 0.1 モル濃度の酢酸緩衝液(pH 5.0)に溶解し、 10^{-4} モル濃度の溶液を調製した。この溶液 10ml に、別途調製した第一スズイオンを吸着したイオン交換樹脂 4 μ (1 μ の樹脂に第一スズイオン 5.5 μg を吸着するように調製)を加え、充分に混合したのちアンプル中に充填し上部の空気をちっ素ガスで置換したのち熔封した。

実施例 6 放射性診断剤の製造 (1)

実施例 3 によって製造した「放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物」1 ml をとり、別途調製した塩化ガリウム- ^{67}Ga 溶液(1mCi/ml, pH 約 2) 1 ml と無菌的に混合した。混合溶液を除菌フィルターを通したのち、バイアルびん

に無菌的に充填し、上部の空気をちっ素置換した。

実施例 7. 放射性診断剤の製造 (2)

実施例 5 で製造した「放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物」1 ml をとり別途調製した過テクネチウム酸ナトリウム- ^{99m}Tc 溶液 (10 mCi/ml, pH 5.5) 1 ml と無菌的にかつ空気との接触を避けて混合した。混合溶液を除菌フィルターを通したのち、バイアルびんに無菌的に充填し、上部の空気をちっ素で置換した。

実施例 8. 放射性診断剤の性質 (1)

実施例 6 で製造された放射性診断剤について、東洋ロ紙 No. 51 を保持層とし、80% メタノールを展開溶媒とするクロマトグラフィーを実施した。展開後、ラジオクロマトスキャナで走査し、放射能ピークを描出したところ、Rf 値約 0.6 に主ピークが認められ、原点付近に未標識塩化ガリウム- ^{67}Ga に起因すると考えられる小ピークの存在を認めた。ラジオクロマトグラム、および第一銅塩

溶液による発色法により、放射能の大部分はグルコソニン-ビス(チオセミカルバゾン)とキレートを形成しているものと判断された。

実施例 9. 放射性診断剤の性質 (2)

実施例 7 で製造された放射性診断剤についてシリカゲル薄層 (Merck G, 0.25 mm 厚) を保持層とし 80% アセトンを展開溶媒とするクロマトグラフィーを実施した。展開後、ラジオクロマトスキャナで走査し、放射能ピークを描出したところ、Rf 値約 0.9 付近に主ピークが認められ、原点に ^{99m}Tc -標識スズコロイドに由来すると考えられる小ピーク、Rf 値 0.7 付近に未同定の化合物に由来する小ピークが認められた。クロマトグラムおよび第一銅塩溶液による発色法により放射能の大部分は、グルコソニン-ビス(チオセミカルバゾン)とキレートを形成しているものと判断された。

実施例 10 放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物中に含まれる第一スズイオン

量と、該組成物を用いて製造された放射性金属標識つき放射性診断剤の性質の関係

実施例 7 に記載の方法で放射性診断剤を製造するに際して用いる放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物を、実施例 5 の記載の方法で、ただし、各種の第一スズイオン添加量の条件下で製造し、実施例 9 記載の方法により生成物のクロマトグラムの検索をおこなった。

検索結果を次表に示す。

クロマトグラム検索結果

(放射能相対値%)

スズ添加量・ ピーク (μg)	0.5	1.0	1.5	5.5	11	55	550
Rf=0.9 付近	86.9	95.7	93.3	90.3	87.5	78.0	72.4
Rf=0.7 付近	1.9	1.9	2.3	3.4	4.1	4.4	3.7
原点 付近	11.2	2.3	4.4	6.3	8.4	17.6	23.9

・放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物 1 ml あたりのスズ添加量であり、イオン交換樹脂に吸着した第一スズイオン量より計算した値。

上記のクロマトグラムの検索の結果から、実施例 5 に記載の方法で製造される放射性金属標識つき放射性診断剤の製造に有用な組成物中に加えられる第一スズイオンの量は、グルコソニン-ビス(チオセミカルバゾン) 10⁻³ モル濃度溶液 1 ml あたり 0.5 μg から 550 μg (全実験範囲) において目的とする ^{99m}Tc -標識つき放射性診断剤を効率よく製造し得る事が確認された。主成分の生成率を考慮するとき、第一スズイオン添加量は 1 μg から 5.5 μg が好ましい。

実施例 11. 放射性診断剤の動物体内分布とその動態

実施例 7 記載の方法で製造された放射性診断剤 0.2 ml (放射能として 1 mCi を含有) をとり、ネンブータル麻酔をほどこした複数の家兎の耳静脈より、投与した直ちにシンチレーションカメラによる継続的な撮像をおこなった。脳部および心臓部、左腎部、肺部に ROI (関心領域) を設定し、脳部放射能と他の臓器部放射能の相対値を調べた。次

表に放射能相対値算出結果を示す。

脳部放射能に対する他臓器部放射能相対値

投与後経過時間 (sec) 項目	10	20	30	60	120	240
脳／心臓	5.3	3.1	1.9	1.0	0.6	0.5
脳／腎臓	41.0	15.2	4.0	2.3	1.7	1.0
脳／肺	1.5	3.3	2.5	2.7	2.4	2.0

本実施例より明らかなように、本発明の放射性診断剤は、投与後、ただちに脳血管障壁を通過して脳内に集積し、その集積の程度は、他臓器に比して、極めて高い事が確認された。即ち、本発明の放射性診断剤は投与後極めて短時間内に脳に移行し、高濃度に集積する性質を有し、脳の描出、動態検査を主目的とする核医学診断の用途に極めて有用である。

実施例 12. 放射性金属標識つき放射性診断剤の毒性

実施例6および実施例7に示した方法により得

当業者はこれらの実施例が当発明を例示するために意図されたものでありその範囲をなんら制限するものではないことを理解すべきである。

特許出願人 日本メジフィジックス株式会社

られた放射性診断剤の放射能を適度に減衰させた後、S.D.系雌雄ラット各10匹の各群に対し、体重100gあたり1mlを(予定している人投与量の300倍に相当)、また、ICR系雌雄マウス各10匹の各群に対し、体重10gあたり0.5ml(予定している人体投与量の1500倍)をいずれも静脈内投与した。別に対照群として同種の各動物群に対して同容量の生理食塩水を静脈内投与した。以上の各動物を10日間飼育し、毎日体重変化を記録した。体重変化において、放射性金属標識つき放射性診断剤を投与した群と対照群との間には有意の差は認められなかった。10日の飼育観察の後、すべての動物を解剖し、各臓器について異常の有無を観察したが、異常を認めた動物はなかった。すなわち本発明の放射性診断剤は予定している人体投与量の300ないし、1500倍を2種の実験動物に投与した場合においても、全く異常は認められなかった。

以上の実施例を示して当発明を説明してきたが、

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.